Aus der chirurgischen Universitätsklinik Breslau
Direktor: Professor Dr. K. H. Bauer

Beitrag zur Frage der hormonalen Genese und Therapie der Prostatahypertrophie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
in Breslau

vorgelegt von

Horst Fiebach

Breslau 1940

Wilh. Wolffs Buchdruckerei (Inh. Käthe Stulle), Nimptsch

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität Breslau

1. Referent: Doz. Dr. Blümel
2. Referent: Prof. Dr. Bauer
Dekan: Prof. Dr. Gottron

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Beitrag zur Frage der hormonalen Genese und Therapie der Prostatahypertrophie.

Einleitung:

Zum Verständnis bei Abhandlung des oben genannten Themas ist es zunächst einmal von Wichtigkeit, sich einiger embryologischer Tatsachen zu erinnern.

Es steht heute fest, daß der menschliche Organismus in gewissem Umfange bisexuell angelegt ist. Von der Pubertät an steht dann der Mensch unter dem Einfluß derjenigen Keimdrüsen, die seine Entwicklung in männlicher oder weiblicher Richtung lenken. Ein Nachlassen der jeweilig bestimmenden Keimdrüsentätigkeit soll nun zu einem stärkeren Hervortreten der andersgeschlechtlichen Merkmale führen.

Bisherige Erfahrungen im Tierversuch.

Bei der Frage nach der Ursache der Prostatahypertrophie ist man nun in letzter Zeit zu der Auffassung gelangt, daß dieselbe hormonal bedingt sei. Diese Erkenntnis war in dem Augenblick zu gewinnen, als es gelang, die Keimdrüsenhormone synthetisch rein darzustellen und somit die von ihnen gesteuerten physiologischen Organvorgänge im Einzelnen zu überblicken. Trotzdem muß gesagt werden, daß die Gesamtheit der bisherigen Untersuchungen über den Einfluß der Hormone speziell auf das Wachstum der Prostata nicht immer ganz eindeutig sind.

Es steht heute allgemein fest, daß im Tierversuch sich nach Kastration von männlichen Tieren eine Atrophie der Prostata entwickelt, in der dann fast nur noch interstitielles Gewebe (Bindegewebe und Muskulatur) das Bild beherrscht. Beim Menschen wird durch die natürliche Involution ein ähnlicher Vorgang wie eine Kastration nachgeahmt. Auch hier resultiert an der Vorsteherdrüse eine Veränderung — doch spricht man beim Menschen von einer Prostatahypertrophie. Wie ist das zu verstehen?

Auch beim Menschen ist — was die Prostata anbetrifft — das Erlöschen der Funktionen der Testes die Ursache einer Atrophie der Prostata — und zwar vor allem des spezifisch drüsigen Gewebes. Was übrig bleibt, ist nur noch das Stroma, das ein Bruchteil der Größe der ursprünglichen Prostata ausmacht. In dem Augenblick, wo die Prostata aufhört eine Drüse zu sein, erlischt auch deren Sekretion und die von ihr normalerweise erfüllten Aufgaben werden damit nicht mehr versehen.

Nach neueren Anschauungen (Reischauer) steht der durch den Ausfall der Tätigkeit der Prostata entstehende Tumor, den wir allgemeinhin als Prostatahypertrophie bezeichnen, in keinem Zusammenhang mit der Vorsteherdrüse. Seine Entstehung wäre demnach folgendermaßen zu erklären:

Der Prozeß beginnt mit der Bildung multipler, herdförmiger Nester von Spindelzellgewebe, die in Form von Knoten in das paraurethrale Stroma eingebettet liegen. Bis dahin beteiligen sich die periurethralen Drüsen — auf die man bis dahin die Entstehung der Prostatahypertrophie zurückführte — an diesem Vorgang in keiner Weise. Dieses im Urethralmantelgewebe in knotiger Form entstandene Spindelzellgewebe liegt nun zum Teil in unmittelbarer Nachbarschaft der akzessorischen Prostatadrüsen — oder aber es hat sogar epitheliale Elemente, d. h. Drüsenschläuche in sich eingeschlossen. Für die genannten Drüsen ist das Wachsen dieser fibromyomatösen Knoten nun ein Reiz von sich aus Drüsenschläuche in dieselben vorzuschieben und so erst sekundär zur Entstehung der Prostatahypertrophie beizutragen. Das Ergebnis ist dann die am häufigsten vorkommende fibroadenomatöse Form der Prostatahypertrophie.

Wenn es erst zum Einwuchern der Drüsenschläuche in die fibromyomatösen Neubildungen gekommen ist, so ist dieser Vorgang Anlaß für einen vermehrten Wachstumsimpuls der Wucherungsvorgänge innerhalb des Stromas.

Es gibt Fälle, in denen kaum akzessorische Drüsen vorhanden sind. Auch hier entstehen die fibromoymatösen Knollen ohne auf benachbarte Drüsen einen Reiz ausüben zu können — eben weil keine vorhanden sind. Das Resultat ist die viel seltener vorkommende Form der rein fibromyomatösen Prostatahypertrophie. Nach Reischauer ist das ein Beweis dafür, daß tatsächlich die Spindelzellknoten das primäre sind und die Beteiligung der periurethralen Drüsen eine sekundäre — viel weniger wichtige — Rolle spielen.

Dieses — wenn man so sagen will neu gebildete — Organ erfüllt natürlich in keiner Weise die Funktionen der Prostata und ist nichts als ein störender Tumor. Das noch andere Vorgänge bei der Entstehung dieses Adenoms eine Rolle spielen, wird noch zu erörtern

sein. Nach diesen Feststellungen liegt nun der Gedanke nahe, durch therapeutische Maßnahmen die Atrophie der Prostata zu verhindern — somit ihre Sekretion (auch nach Erlöschen der Funktionen der Testes) zu erhalten und damit dann natürlich auch das Entstehen der fibromyomatösen Knollen und das sich anschließende Wuchern der paraurethralen Drüsen auszuschalten. Die Therapie bestände in diesem Falle dann in der künstlichen Zufuhr von männlichem Sexualhormon.

Wenn es beim Tier gelingt, die Veränderungen der Prostata nach Kastration mittels Verabreichung von Hormonen zu verhindern, so ist anzunehmen, daß sich auch beim Menschen die Prostata in ihrer ursprünglichen Größe und Zusammensetzung erhalten läßt, wenn man bei Zeiten die Therapie mit Sexualhormon anwendet. Ob im Tierversuch diese Therapie durchzuführen ist — diese Frage zu beantworten ist Aufgabe unserer Arbeit.

Wie schon gesagt spielen noch eine Reihe anderer physiologischer Vorgänge für das Zustandekommen der Prostataatr. (bezw. beim Menschen der sogen. Hypertrophie) eine gewichtige Rolle; nicht zuletzt ist auch das Alter, indem die Funktion der Testes erlischt, von Bedeutung.

Das männliche Sexualhormon ist in Bezug auf die Prostata als Gegenspieler des auch im männlichen Körper gebildet werdenden Follikelhormons und vor allem auch eines gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormons, dessen Sekretion durch das Vorhandensein von männlichen Sexualhormon gehemmt wird, zu betrachten. Bei einem Ausfall des letzteren nun bekommt das Follikelhormon und das gonadotrope Hypophysenvorderlappenhormon das Uebergewicht und bewirken — neben anderen Erscheinungen — die uns im Augenblick interessierende Prostatahypertrophie. Da nun dieses Hypophysenvorderlappenhormon in der Jugend nur in geringem Maße und erst im Alter dann in größeren Mengen produziert werden kann, wäre die verschiedenartige Wirkung bei Verabreichung von männlichem Sexualhormon in den jeweiligen Altersklassen zu verstehen.

Einen Schritt weiter darin bringt uns die Frage, wie sich die Prostata bei einem kastrierten Menschen verhält. Man hat das bei Kriegsverletzten beobachten können. Auch hier fand man (La Roche, Niehans) — obgleich es sich ja hier oft um ältere Individuen handelte — eine Atrophie der Prostata. Man hat dies folgendermaßen erklärt:

Bis heute weiß man noch nicht, an welche Zellen des männlichen Körpers die Produktion des Follikulins gebunden ist. Bemerken möchte ich an dieser Stelle, daß das Follikulin nicht ein einheitliches Hormon ist, sondern aus verschiedenen Wirkungskomponenten zu-

sammengesetzt ist — deren eine — von einer Reihe Autoren u. a. Koch Inhibin genannt — für die Veränderungen der Prostata verantwortlich sein soll. Sehr wahrscheinlich ist es, daß dieser Vorgang von Zellen der Testes besorgt wird. Bei einer Kastration — die ja nicht genau den gleichen Vorgang der natürlichen Involution nachahmt — werden nun auch die Zellen — an die aller Wahrscheinlichkeit nach die Produktion des Follikulins gebunden ist, entfernt. Es fallen also aus der Trias Hypophysenvorderlappenhormon und Follikulin einerseits — Sexualhormon andererseits 2 Hormone aus und nur das Hypophysenvorderlappenhormon bleibt in unverminderter Stärke bestehen. Ihm ist die fibröse Umwandlung der Prostata zuzuschreiben; damit diese aber solche Ausmaße annimmt, daß man von einer hypertrophen Prostata sprechen kann, dazu ist auch die Anwesenheit des Follikulins nötig.

Daß das Follikelhormon — im Uebergewicht stehend — eine Veränderung der Prostata bewirkt, ist von Geissendörfer — Breslau — in einer großen Arbeit im vorigen Jahr veröffentlicht worden. Er arbeitete mit nicht kastrierten Mäusen und Ratten, welchen er in großen Mengen Follikelhormon verabreichte. Ganz allgemein stellte er eine Verminderung des Gewichtes und der Größe bei den Tieren fest, weiter eine Verkleinerung der Hoden und vor allem ausschlaggebende Veränderungen der Prostata mit einer auch makroskopisch erkennbaren Vergrößerung des dorsalen, kranialen Lappens. Mikroskopisch fand er eine weitgehende Umbildung — wenn man nicht sagen will Degeneration — des drüsigen Apparates der Prostata mit einer Zunahme der Muskulatur.

Letzteres stimmt auch mit den Berichten einiger Autoren (Niehans, La Roche, Mak Cullage) überein, wonach das weibliche Hormon Follikulin — dessen Produktion an die sogenannten Steinach-F. Zellen gebunden sein soll — einen vornehmlichen Einfluß auf Bindegewebe und Muskulatur der Prostata hat, die es durch vermehrtes Wachstum dieser Gewebe zur Vergrößerung bringen soll.

Weitere diese Fragen sehr erhellende Versuche werden von Koch berichtet, welcher mit Hunden laborierte, deren Prostata der des Menschen — auch in Bezug auf die Altershypertrophie — außerordentlich ähnlich sein soll.

Es gelang ihm mittels Verabreichung von Prolan — also eines Hypophysenvorderlappenhormons — bei Hunden, die über 6 Monate alt waren, eine Hypertrophie der Prostata zu erzeugen. Umgekehrt stand nun die Frage offen, ob auch bei der Altershypertrophie der Hunde als Ursache das Geschlechtshormon des Hypophysenvorderlappens eine Rolle spielte. In diesem Falle mußte eine erhöhte Tätigkeit der Hypophyse bei Tieren mit einer hypertrophen Prostata

nachzuweisen sein. Und tatsächlich gelang es Koch in einer ganzen Reihe von Fällen im Harn von Hunden mit Prostatahypertrophie einen vermehrten Ausfall von Hypophysenvorderlappenhormon nachzuweisen. Von Blümel wird angegeben, daß bei Männern mit Prostatahypertrophie in den meisten Fällen im Harn kein Prolan A nachzuweisen ist.

Daß tatsächlich die Hypophyse bei einem Ausfall der Sexualhormone — wenn man so sagen will — enthemmt wird, ist von Oestreicher in einer umfassenden Arbeit veröffentlicht worden. Er stellte fest, daß in dem Harn von kastrierten Frauen bezw. solchen, die über das Klimakterium hinaus waren, Prolan A — d. h. also Hypophysenvorderlappenhormon festzustellen war. Er berichtet auch über einen männlichen Patienten, der im Anschluß an eine Operation einen Bluterguß in beide Hoden bekam und dieselben danach dann atrophisch wurden. Libido und Potenz bei diesem Manne schwanden und Oestreicher fand, daß auch hier im Urin Prolan A nachzuweisen war. Es scheint also, daß sich Sexualhormon einerseits und Hypophysenvorderlappenhormon andererseits im allgemeinen in bestimmtem Maße die Waage halten. Eine Aenderung dieses Gleichgewichtes wird Physiologische Folgen haben, deren eine beim Manne eben die Prostatahypertrophie sein soll. Dieses Gleichgewicht der Hormone besteht nicht von frühester Jugend an. Koch fand, daß bei Hunden erst nach dem Alter von 6 Monaten dieser Ausgleich entsteht. Beim Menschen ist es wahrscheinlich die Zeit der Pubertät, wo sich dieses Hormongleichgewicht einstellt. Um diese Fragen erhellen zu können, wird man also beim Menschen nur Beispiele anführen dürfen, wo eine Hodenatrophie oder Kastration erst nach der Pubertät erfolgt. Aus diesem Grunde ist auch zu verstehen, warum Männer mit congenitaler Hodenatrophie nicht zu Prostatahypertrophie neigen.

Versuche.

Die Versuche wurden mit gewöhnlichen Kaninchen angestellt. Ich habe mit 15 männlichen Tieren gearbeitet. Die Böcke waren alle gleich alt — 6 Monate. Von diesen Tieren wurden 12 kastriert, und zwar wurden die Testes — nach einem Leibschnitt — gänzlich entfernt. Die Hälfte dieser 12 Tiere wurde sofort im Anschluß an die Kastration mit männlichem Sexualhormon gespritzt; die zweite Hälfte wurde — ohne gespritzt zu werden — unter den gleichen Bedingungen weiter ernährt wie die Ersteren. Die restlichen 3 Tiere wurden ohne jeglichen Eingriff mit den anderen zusammengehalten, um später als Kontrolltiere verwendet zu werden.

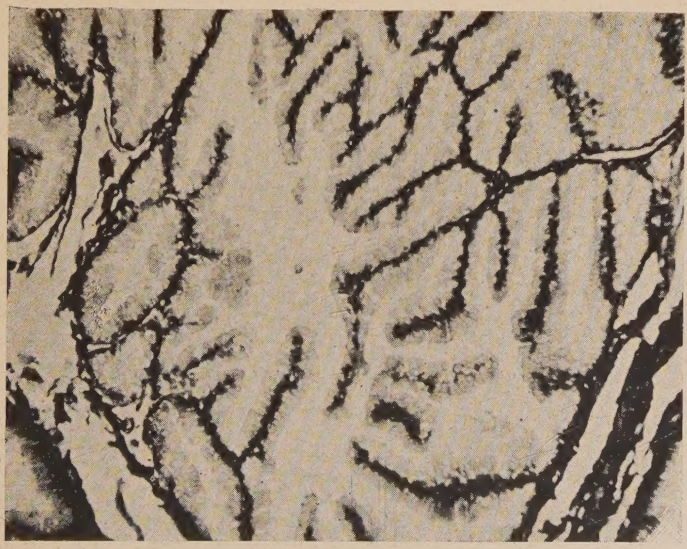
Ich habe mit Testoviron gearbeitet, das von der Firma Schering u. Kahlbaum hergestellt wird. Und zwar bekam jedes Tier pro Woche zweimal je 1 ccm Testoviron i. m. gespritzt. Das Testoviron wurde nun regelmäßig über 6 Monate hindurch verabfolgt. Es hat also jedes Tier in dieser Zeit 48 ccm. Testoviron gespritzt bekommen. Von Schering wird angegeben, daß es sich bei dem Testoviron um ein reines männliches Keimdrüsenhormon handelt, das in mg des kristallisierten Hormons dosiert ist. Je 1 ccm enthalten 5 mg, sodaß jedes Kaninchen 0,240 g reines männliches Hormon verabreicht bekommen hat.

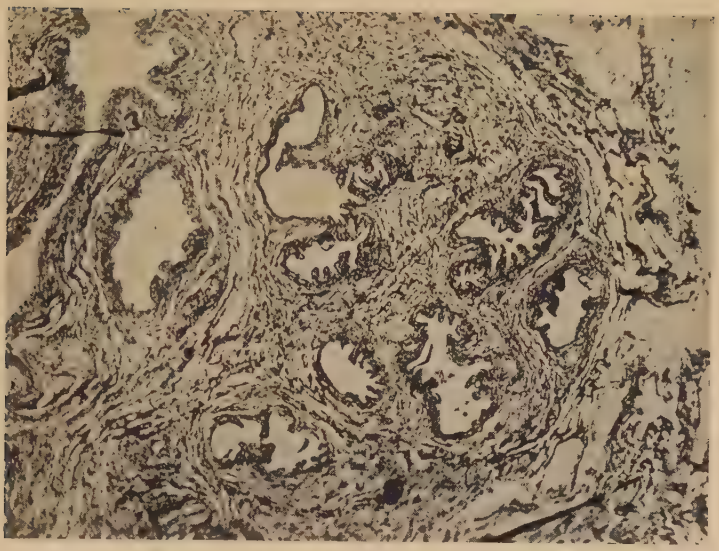
In der dritten Woche nach der Kastration starb eines der behandelten Tiere. Es wurde seziert, ohne daß — außer einem geringfügigen Hämatom an der Kastrationsstelle — ein pathologischer Befund erhoben werden konnte. Schon hier möchte ich erwähnen, daß bei den später angestellten Vergleichen der Prostata gegenüber derjenigen der am Ende der Versuche geschlachteten Kontrolltiere, noch keinerlei merkliche Veränderungen festzustellen waren. Das Tier hatte bis zu seinem Tode 6 ccm — d. h. 30 mg — Sexualhormon verabreicht bekommen.

Am Ende der 6 Monate wurden dann sämtliche 14 Kaninchen seziert und die Prostata derselben untersucht.

Oben: Lupenvergrößerung der Prostata eines normalen Kaninchens. Reichlich Drüsenschläuche. Schmales, ernährendes Stroma.

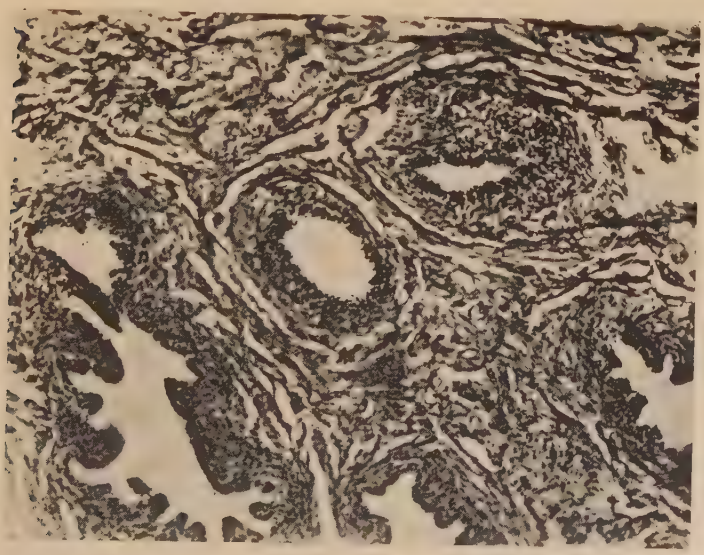
Unten: Dasselbe Bild bei starker Vergrößerung. Aufbau der Drüsenschläuche aus einschichtigem Zylinderepithel.

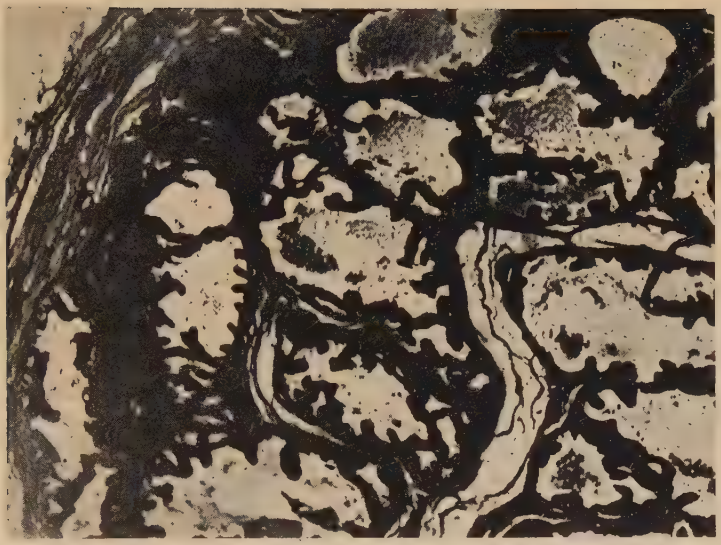




Oben: Lupenvergrößerung der Prostata eines kastrierten, unbehandelten Tieres. Das Bild wird beherrscht von überaus reichlich vorhandenem Bindegewebe und Muskulatur. Darin eingebettet einige wenige Inseln von Drüsengewebe.

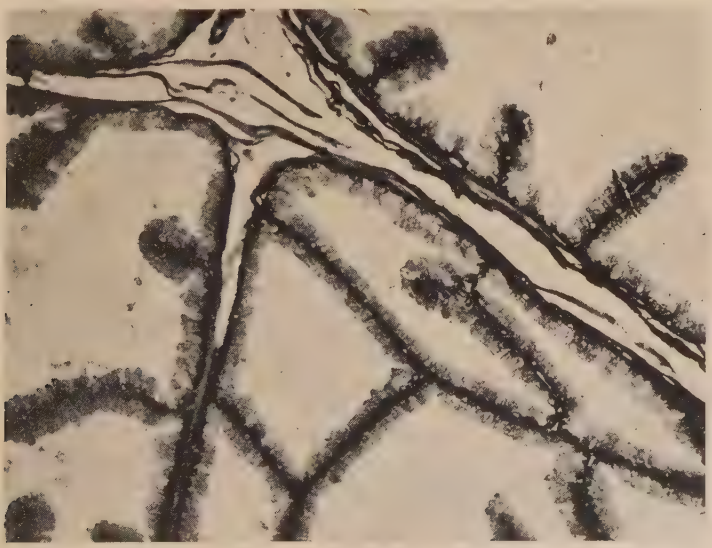
Unten: Bei starker Vergrößerung läßt sich die Degeneration des Epithels nach der Seite des Plattenepithels und die stellenweise Mehrschichtigkeit des Epithels erkennen.





Oben: Lupenvergrößerung der Prostata eines kastrierten und danach mit Sexualhormon behandelten Kaninchens.
Auch hier ist reichlich Stroma vorhanden. Im ganzen erweckt das Bild jedoch vollkommen den Eindruck einer Drüse.

Unten: Bei stärkerer Vergrößerung kommt der Unterschied gegenüber den nicht gespritzten Tieren noch besser zum Ausdruck. Das Epithel läßt die Degeneration vermissen. Der Hauptanteil ist drüsiges Gewebe, das von Straßen von Bindegewebe durchzogen wird.



Befund.

Makroskopie: Rein makroskopisch ließ sich — zunächst bei den nicht gespritzten Tieren — eine ganz erhebliche Atrophie der Prostata gegenüber denen, die ohne Eingriff geblieben waren — also den Kontrolltieren — feststellen. Bei den Kaninchen, die gespritzt worden waren, ließ sich zweifelsohne auch eine Verkleinerung der Vorsteherdrüsen feststellen; doch war diese bei weitem nicht so beträchtlich, als bei den nicht mit Sexualhormon behandelten Tieren. Wenn die Prostata der ungespritzten Tiere ungefähr $^1/_6$ der Größe derjenigen von Normaltieren hatte, so war die der gespritzten Kaninchen rund $^1/_3$ so groß wie die normale Prostata. Man kann also sagen, daß makroskopisch die Prostata der behandelten, kastrierten Tiere — was die Größe anbelangt — in der Mitte zwischen einer normalen und einer Prostata von unbehandelten Tieren liegt.

Mikroskopie: Was ergibt nun die mikroskopische Untersuchung?

Vergleichen wir zunächst die Prostata eines Normaltieres mit der eines kastrierten. Was als Augenscheinlichstes auffällt ist die kollossale Atrophie des spezifischen Drüsenapparates der Prostata. Man sieht nur noch einige Inseln des Drüsengewebes — eingebettet in ein dichtes Interstitium, das aus Bindegewebe und reichlich Muskulatur besteht.

Auch die Zellen der Drüsenschläuche selbst haben sich verändert. Sie zeigen eine Degeneration nach der Seite des Plattenepithels hin. Zum Teil ist das Epithel auch mehrschichtig geworden.

Zwischen diesen beiden liegt das mikroskopische Bild eines kastrierten, mit Hormon behandelten Tieres. Die Veränderungen sind hier bedeutend geringer — ja an manchen Stellen läßt sich kaum ein Unterschied gegenüber einer normalen Prostata feststellen, zumal wenn man eine sehr große Vergrößerung einstellt. Bei Lupenbetrachtung fällt auch hier das dichtere und ausgebreitetere Stroma auf. Der überwiegende Anteil des Blickfeldes aber wird von Drüsenschläuchen eingenommen, die miteinander in Zusammenhang stehen; kurz gesagt — man hat vollkommen den Eindruck, eine Drüse vor sich zu haben, wo eben das Stroma eine untergeordnete Rolle spielt und nicht ein selbständiger Körper — eben ein Adenom — geworden ist.

Was das Epithel der Drüsen angeht, so ist hier die Beurteilung schwer. Es scheint, als ob es etwas flacher geworden wäre — keinesfalls handelt es sich aber um eine Umbildung in Plattenepithel. Es läßt sich auch an keiner Stelle der Präparate eine Mehrschichtigkeit des Epithels nachweisen. Die beiliegenden Mikrophotogramme, bei denen es sich je um eine Lupenvergrößerung und eine starke Vergrößerung der Vorsteherdrüse handelt, lassen die geschilderten Ver-

änderungen ziemlich deutlich erkennen. Bleibt noch zu sagen, daß diese Aufnahmen nicht als besonders günstige ausgewählt worden sind, sondern daß ich sie wahllos von Schnitten, die von sämtlichen Drüsen gemacht wurden, photographiert habe.

Zusammenfassung.

Diese Versuche erweisen, daß es bei Wegfall der männlichen Sexualhormone zu Veränderungen der Prostata: Degeneration des Drüsenapparates und Wuchern des muskulösen und bindegewebigen Interstitiums kommt. Diese beiden Veränderungen werden unzweifelhaft zurückgehalten bei künstlicher Zufuhr der betreffenden Hormone (bei uns durch Testoviron).

Aus diesen Untersuchungen kann man noch nichts entnehmen über die Aussichten, die man bei der Behandlung der sogenannten Prostatahypertrophie — also des Adenoms der paraurethralen Drüsen — mit männlichen Sexualhormonen zu erwarten hat. Es ist unwahrscheinlich, daß es bei Männern mit voll ausgebildeter Prostatahypertrophie gelingt, die großen derben fibromuskulösen Adenome durch Verabreichung von Hormon zum Einschmelzen zu bringen. Trotzdem liegen von verschiedenen Seiten heute schon günstige Berichte über die Behandlung des Prostatikers mit Sexualhormon vor (1. medizinische Klinik, München).

Es soll sich in diesen Fällen schon um erhebliche Adenome gehandelt haben, bei denen man eine organische Rückbildung erreicht haben will. Ob diese Therapie sich nun wirklich einen Platz in der Behandlung des vorgeschrittenen Adenoms erobern wird, oder ob sie sich lediglich auf die Behandlung der Anfangsstadien beschränken wird, bleibt abzuwarten.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Dozent Dr. Blümel meinen Dank für die Ueberlassung der Arbeit und die Anregungen, die er mir zu derselben gegeben hat, auszusprechen.

Literatur.

Arnold, Hamperl: Arch. f. exper. Path. 1937, 186, H. 1.

Boeminghaus: Med. Welt 1939, S. 1228.

Boshamer: Z. urol. Chir. 1939, 45.

Geissendörfer: Zit. nach Dtsch. med. Wschr. 1939, S. 944.

Geschickter: Amer. J. Roentgenol. 1937, 38, 398.

Hamperl und Junkmann: Berliner Ges. f. Pathol. Sitzung vom 17. 11. 1937.

Koch: Münch. med. Wschr. 1936, S. 1501.

Nestmann: Med. Klin. 1939, S. 178.

Pollack: Med. Klin. 1938, S. 4.

Recknagel: Z. urol. Chir. 1937, 43, 370.

Reischauer: Bruns Beitr. z. klin. Chirurgie. Sonderdruck aus Band 160, 1934.

Stimphl: Fortschr. Ther. 1938, 11, 566.

Lebenslauf.

Als Sohn des Kreissekretärs Richard Fiebach und seiner Ehefrau Helene, geb. Opitz, wurde ich, Horst Fiebach, am 17. 11. 1913 in Wongrowitz, Provinz Posen, geboren. Am Ende des Krieges mußten meine Eltern die Provinz Posen verlassen. Mein Vater wurde nach Nimptsch i. Schles. versetzt. Dort besuchte ich 4 Jahre die katholische Volksschule, um dann in die Nimptscher höhere Knabenschule umgeschult zu werden. Nach Absolvierung derselben wurde ich in das Realgymnasium in Reichenbach (Eulengebirge) umgeschult, woselbst ich im Jahre 1933 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommer 1933 ging ich in das damals noch freiwillige Werkhalbjahr, um im Winter desselben Jahres mit dem Medizinstudium zu beginnen. Den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung bestand ich nach dem 2. Semester, den zweiten Teil nach dem 5. Semester. Im Juni 1939 beendete ich nach 11-semestrigem Studium das medizinische Staatsexamen mit dem Prädikat gut. Anschließend arbeitete ich als Medizinal-Praktikant an der inneren Abteilung des Allerheiligen Hospitals Breslau. Am 1. September 1939 erhielt ich vorzeitig meine Approbation. Am 1. Dezember 1939 wechselte ich auf die innere Abteilung des Elisabethiner-Krankenhauses über, wo ich mich augenblicklich noch befinde.